EXPOSÉ

DES TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

J. THIROLOIX

CANDIDAT A L'AGRÉGATION POUR LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

(**Section de Pathologie interne et Médecine légale**)

— 1897 —

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

TITRES SCIENTIFIQUES

Interne des Hôpitaux de Paris, 1888.
Interne (Médaille d'or), 1891.
Docteur en Médecine, 1892.
Lauréat de la Faculté de Médecine (Médaille d'argent), 1892.
Membre titulaire de la Société anatomique, 1892.
Académie de Médecine. Prix Godard, 1892. — Prix Pourat, 1893.
Académie des Sciences. — Citation (Prix Montyon, 1892).
Mention avec Encouragement (Prix Pourat, 1894).
Chef de Laboratoire de la Faculté (1895).
Chef de Clinique de la Faculté (1896).



TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DIABÈTE PANCRÉATIQUE

CLINIQUE — ANATOMIE PATHOLOGIQUE — EXPÉRIMENTATION ESSAI DE PATHOGÉNIE

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Diabète pancréatique consécutif à l'extirpation totale du pancréas. — *Académie de médecine*, 29 septembre 1891.

Diabète pancréatique. — Clinique. — Anatomie pathologique et expérimentation. — *Thèse de doctorat.* Paris, 1892.

Greffe pancréatique sous-cutanée (portion duodénale de la glande). 19 jours après, ablation totale du reste du pancréas. — Glycosurie passagère. — 12 jours après cette dernière intervention, extirpation de la glande greffée. — Diabète sucré. — *Société anatomique*, 1er juillet 1892.

Contribution à l'étude du diabète pancréatique. — Des effets de la greffe extra-abdominale du pancréas (en coll. avec M. Gley). — *Société de biologie*, 23 juillet 1892.

Sécrétion interne du pancréas. — Rôle dans le diabète sucré expérimental (en coll. avec M. Lancereaux). — *Académie des sciences*, 9 août 1892.

Note sur la physiologie du pancréas. — De la dissociation expérimentale des sécrétions externe et interne du pancréas. Rôle dans le diabète. Académie des sciences, oct. 1892. — *Archives de physiologie norm. et path.*, oct. 1892, n° 4.

Étude sur les effets de la suppression lente du pancréas. — Rôle des glandes duodénales. *Soc. de biologie*, 22 oct. 1892.

Greffe pancréatique chez le chien. *Soc. anat.*, déc. 1892.

Bulbe, pancréas et foie. — *Bull. Soc. anat.*, mars 1893.

Note sur le rôle de l'alimentation dans le diabète pancréatique expérimental (*Soc. de biologie*, 14 avril 1894).

Données expérimentales pouvant servir à éclairer la pathogénie du diabète sucré (*Gaz. des hôpitaux*, n° 142, 8 déc. 1894). **Dans ce travail, nous exposons non seulement le résultat des expériences insérées dans notre mémoire déposé à l'Institut pour le prix Pourat** (1er juin 1894) **sur la section des nerfs hépatiques chez les animaux rendus diabétiques par l'ablation du pancréas, mais encore les expériences entreprises après cette époque pour créer un diabète expérimental hépato-pancréatique uniquement d'ordre cellulaire.**

Des effets de la section des nerfs du foie chez les animaux normaux ou rendus diabétiqnes par l'extirpation dn pancréas. Démonstration de l'existence d'une glycogénie et d'une glycosurie hepato-pancréatiques d'ordre cellulaire (*Soc. de biologie*, 30 mars 1895).

Pathogénie des diabètes sucrés pancréatique et nerveux, basée sur la clinique et l'expérimentation (*Gaz. hebd. de méd. et de chirurgie*, **p.** 99, 2 mars 1895).

Il nous est agréable de rendre hommage à nos devanciers, nos maîtres.

Pour la partie clinique : Lancereaux (1877).

Pour la partie anatomo-pathologique : Lancereaux (1877).

Pour l'expérimentation sur le pancréas :

Ablation totale. — Mering et Minkowski (Congrès de Heidelberg, 1889). ***Arch. für experim. Path.*** Bd. XXVI, 1889-1890. Lépine, *Lyon méd.*, 1889. — Hédon, *Arch. de méd. expérim.*, 1890. — Gley, *Soc. de biologie*, 1890.

Marcotte. — Minkowski. *Berlin. klin. Wochen.*, fév. 1892, n° 5. Hédon, *Soc. de biologie*, 9 avril 1892.

Influence du système nerveux. — Chauveau et Kaufmann (*Acad. des sciences*, 1893). Kaufmann (*Soc. de biologie*, 1894-1895). Hédon. Effet de la piqûre bulbaire chez les chiens dépancréatés (*Arch. de physiol.*, avril 1894).

Glycogénie. — Cl. Bernard (Leçons sur le diabète). — Chauveau (*C. R. de l'Acad. des sc.*, 1893, p. 250). — Kaufmann (Recherches sur l'activité et la destruction glycémique dans le diabète pancréatique. *Soc. de biologie*, 10 mars 1894).

Sécrétions internes. — Cl. Bernard, Brown-Séquard.

Depuis l'année 1891 jusqu'aujourd'hui nous avons sans cesse eu pour but : « essayer par la clinique et l'expérimentation d'élucider le processus pathogénique du diabète pancréatique », subordonnant toujours le laboratoire à l'étude du malade. Exposer par ordre chronologique nos travaux sur cette question du diabète serait faire assister inutilement le lecteur à nos hésitations, à nos tâtonnements. Nous aimons mieux, les résultats cliniques et expérimentaux restant immuables, exposer notre compréhension dernière qu'aucun fait acquis depuis n'est venu modifier[1]. Réunissant ces deux ordres de constatations, quelle idée pouvons-nous nous faire du processus pathogénique du diabète pancréatique?

Voyons d'abord quelles sont les données de la clinique et de l'anatomie pathologique.

Au point de vue clinique, nous ne retiendrons que le *mode de début* et la *marche* de cette variété diabétique.

Clinique. — *Mode de début.* — Ce qui surtout caractérise le diabète pancréatique[2], c'est la brusquerie que revêt l'apparition des accidents. Presque tous les malades, gens robustes le plus souvent, interrogés sur la façon dont a commencé leur affection, précisent nettement le mois, parfois *le jour* qui a vu naître les premiers symptômes.

Quelques-uns accusent comme première manifestation des troubles intestinaux graves. L'un est pris un jour de vertiges, de vomissements alimentaires, de coliques qui durent trente-six heures; ces symptômes s'améliorent, mais le malade reste très débilité; tel autre présente à jour fixe de la diarrhée, des vomissements qui portent une atteinte profonde à sa santé et lui laissent une soif immodérée; d'autres racontent que,

1. *Gaz. hebd*, 1895.
2. *Thèse Doctorat*, p. 102-106.

sans prodromes aucuns, ils furent pris d'une soif insatiable, de polyphagie, qui les persécutaient sans cesse. En résumé, le diabète pancréatique survient presque toujours chez des malades placés auparavant dans les meilleures conditions de santé et d'hygiène, jouissant jusqu'alors d'une santé parfaite. Ils entrent d'emblée dans le grand diabète ; on ne trouve pas au seuil de la maladie cette multiplicité des phénomènes latents révélateurs qui caractérisent le diabète constitutionnel. Dès les premiers jours le diabète pancréatique se stigmatise par sa gravité.

Ce mode de début dans le diabète pancréatique à allures toutes spéciales s'accorde peu avec les renseignements fournis par l'anatomie pathologique, à moins d'admettre une *asphyxie totale*, une insuffisance pancréatique aiguë, subite. Il se rapproche bien plus de celui du diabète traumatique, dont tous les signes s'accusent immédiatement ou peu de temps après la cause provocatrice. Bientôt après, les grandes fonctions s'altèrent et vont en diminuant chaque jour.

Marche. — La marche est continue, uniforme et progressive. Le diabète poursuit ses diverses phases avec rapidité, sans interruption. La *durée* varie entre quelques mois, 4, 5 et 6 ans.

La *mort* est la *terminaison* constante.

Anatomie pathologique. — Les désordres anatomiques qui conditionnent l'apparition de ce diabète mettent en relief et la *multiplicité des lésions* et surtout la *variabilité extrême de leur étendue*. Les cas où le pancréas était *totalement détruit* constituent l'extrême rareté ; toujours ou presque toujours, il est possible, à l'autopsie, de retrouver des portions *notables* de parenchyme glandulaire. De plus, la constatation est faite, souvent, quatre années et plus après l'apparition de toute la phénoménalité, que seule la suppression totale du pancréas peut expliquer. S'il en est ainsi, le diabète pancréatique sort complètement du cadre des maladies spontanées que nous connaissons, car les insuffisances cardiaque, hépatique, pulmonaire, rénale, conditionnées par des processus anatomiques semblables aux lésions scléreuses pancréatiques, ne sont jamais qu'un stade ultime d'une évolution morbide qui s'est traduite pendant la vie par des phénomènes appréciables.

Les lésions anatomo-pathologiques du pancréas dans le diabète sont complexes, disparates, mal connues ; elles portent sur le stroma conjonctivo-vasculaire et l'épithélium sécréteur. La première, le plus fréquemment signalée, car elle se traduit macroscopiquement, consiste en une atrophie *partielle* ou *générale*. La deuxième est la dégénérescence graisseuse.

A côté des faits où la sclérose avait amené une telle diminution de volume de l'organe qu'on ne trouvait plus qu'un amas de tissu con-

jonctif, il nous faut signaler les scléroses partielles de la queue, du tiers moyen de la glande, la tête pancréatique étant respectée.

Sur quatre pancréas mis à notre disposition par M. Lancereaux, nous avons pu étudier cette sclérose. Nous avons trouvé une pancréatite interstitielle, diffuse, accompagnée de lésions cellulaires dont il était impossible de fixer le caractère et le degré, ces organes ayant été recueillis trop tardivement; mais *ce qui nous a frappé est la quantité encore très considérable de lobules parfaitement distincts qui existaient au sein des grands foyers de sclérose.* Il s'agissait d'une sclérose adulte surtout interlobulaire, très faiblement intralobulaire, étouffant les vaisseaux artériels, veineux, et les canaux excréteurs.

Les lésions des plexus nerveux voisins ne sont pas rares, puisque nous avons pu en relever huit cas.

En résumé, ce qui ressort de cette étude est la variabilité extrême d'*étendue* des lésions trouvées aux autopsies des diabétiques maigres. Si le diabète n'apparaît qu'à la mort de l'organe, et elle seule peut l'expliquer, il faut admettre que la sclérose, l'oblitération des canaux excréteurs ne se traduisent par aucun symptôme[1].

1. *Thèse Doctorat*, p. 109-113.

EXPÉRIMENTATION

La clinique nous a montré le début brutal de l'affection, *non précédé d'amaigrissement*, l'anatomie pathologique, *la persistance constante* de débris pancréatiques; ce sont là les deux faits fondamentaux, qu'il ne faut jamais perdre de vue pour juxtaposer les constatations cliniques aux résultats expérimentaux.

CHAPITRE PREMIER

ABLATION TOTALE DU PANCRÉAS

Résultats de l'extirpation totale. — L'extirpation totale du pancréas crée d'une façon constante, non pas simplement une glycosurie, mais un diabète, véritable maladie générale, caractérisée par une glycosurie persistante, par l'augmentation de la sécrétion urinaire, de la soif et de l'appétit, et par un amaigrissement extrêmement rapide.

L'apparition de la glycosurie dans l'urine est, dans l'immense majorité des cas, le phénomène initial du diabète, elle suit parfois presque immédiatement l'extirpation. Nous l'avons vu dans un cas apparaître vingt minutes à peine après l'intervention.

Puis, apparaissent simultanément les phénomènes fondamentaux de ce diabète expérimental : polyphagie, polydipsie, polyurie et amaigrissement. La voracité des animaux opérés est toujours considérable, ils absorbent deux et trois fois une quantité d'aliments suffisante pour un chien à l'état normal.

Les poids de sucre excrété varient dans des proportions considérables d'un jour à l'autre.

Malgré l'énorme quantité de nourriture qu'on leur fournit, les chiens maigrissent avec une grande rapidité. L'amaigrissement, qui, chez l'homme, est toujours plus tardif que les autres symptômes et présente de si grandes variétés quant à l'époque de son développement, est ici

contemporain des quatre phénomènes décrits plus haut. La maladie commence chez l'animal par la période de marasme. Toutes les expériences faites (ligatures, sections) permettent d'attribuer à cet amaigrissement une double pathogénie : à l'absence du suc pancréatique dans l'intestin, à la glycosurie.

Parallèlement à cet amaigrissement et à l'atrophie des muscles, on observe une perte progressive des forces. Vers la fin de leur maladie, les animaux ne peuvent plus descendre de leur cage, uriner debout, marcher.

Comme tous les auteurs qui ont étudié cette question avant nous, nous avons constaté non seulement la présence de l'acétone, de l'acide oxybutyrique dans l'urine, mais des phénomènes que nous avons rattachés à l'intoxication diabétique.

Conclusion. — L'*ablation totale* du pancréas chez le chien non soumis au jeûne prolongé engendre toujours un diabète sucré à marche plus ou moins rapide. Le résultat est toujours positif, mathématique. Ce diabète ainsi provoqué reproduit tous les phénomènes du diabète pancréatique humain.

CHAPITRE II

SCLÉROSE LENTE

Chez l'homme, le diabète (constatation des désordres anatomiques) paraît lié à une destruction lente de l'organe. Le diabète, dans ce cas, si nous considérons uniquement les résultats si précis de l'ablation totale, paraît dû à la disparition d'un élément glandulaire étouffé par la sclérose envahissante. L'analyse minutieuse des observations cliniques ne révèle jamais cette phase destructive qui, pourtant, est évidente chez l'animal dont le pancréas est lentement sclérosé. Aussi pour bien comprendre le mécanisme d'apparition de la glycosurie, nous a-t-il paru nécessaire de suivre pas à pas la venue et la marche des troubles fonctionnels, en étudiant parallèlement la transformation scléreuse que subit l'appareil avant de parvenir à une désorganisation complète.

Destruction lente du pancréas par les injections intra-canaliculaires[1]. — Le charbon et le bitume de Judée répandus dans toute l'épaisseur du pancréas, déterminent une atrophie extrême de cet organe. Si l'on enlève la glande quatre ou cinq semaines après l'injection, on la trouve diminuée de volume, presque effacée. Sa consistance est d'une dureté extrême. La surface est noire, uniforme, légèrement irrégulière, bosselée. La vascularisation a presque disparu de ce manchon rempli de substance étrangère. Le péritoine, tout autour, est extrêmement épaissi, adhérent. Les lymphatiques sont oblitérés, dessinés par la matière injectée dans une assez grande étendue. Dans la concavité duodéno-stomacale, on trouve des ganglions lymphatiques durs, hypertrophiés, contenant du charbon ou du bitume de Judée.

Sur une coupe transversale de ce moignon pancréatique, on voit les canaux excréteurs maintenus béants par la zone épaissie de tissu conjonctif qui les entoure. Par la pression, on fait sourdre des cylindres vermiformes de charbon ou de bitume de Judée. Tout autour est distribuée une surface noire traversée par des bandes fibreuses grisâtres.

1. *Thèse Doctorat*, p. 36.

L'examen histologique démontre non seulement un épaississement énorme du tissu conjonctif canaliculaire, mais intra-acineux. Les acini ont subi des altérations profondes. L'élément glandulaire a en apparence disparu et est remplacé par la substance injectée, qui forme dans l'acinus un élégant réseau à mailles très serrées. Au bout de deux ou trois mois, le pancréas a tous ses diamètres réduits à quelques millimètres. Il a perdu cette consistance dure; il est élastique, malléable. Ce changement est dû à la disparition complète des acini qui pendant leur régression sont fermes, appréciables. Des coupes pratiquées dans toute son étendue démontrent la disparition totale de l'élément glandulaire. Le pancréas n'est plus représenté que par une charpente fibreuse dont les espaces libres sont remplis de matière étrangère.

Les canaux d'excrétion ne se rétablissent jamais dans leur fonction. Dans deux cas, le canal de Wirsung, entre deux ligatures fibreuses, avait subi une énorme dilatation. Cette sorte de *kyste* était remplie d'un liquide clair comme de l'eau de roche, et contenait un grand nombre de *petits calculs*.

Phénomènes que ces injections provoquent. — Dans les premières semaines qui suivent ces injections dans les canaux pancréatiques, on observe des troubles digestifs qui sont dus à la suppression de la sécrétion externe du suc pancréatique. Les animaux présentent de la polyphagie, une faible polyurie, une azoturie en rapport avec la masse de viande qu'ils absorbent. Jamais nous n'avons observé de glycosurie (pendant plus de 4 mois, les analyses d'urine ont été faites chaque jour). Les animaux commencent par maigrir, perdent leurs forces, au point de ne plus pouvoir se tenir sur leurs pattes et sortir de leur cage. Les matières fécales, décolorées, *graisseuses*, pendant toute cette phase de dénutrition, reprennent bientôt leur aspect ordinaire. A partir de ce moment, les animaux regagnent progressivement leur poids et le dépassent. A les voir, on ne peut supposer qu'ils ont subi le moindre traumatisme. Ils mangent encore avec grand appétit, mais ont perdu la voracité qui suivait l'opération.

Dans toutes ces expériences, la quantité d'urée excrétée nous a paru due uniquement à la polyphagie, car, soumis au jeûne, l'excrétion de l'urée tombait progressivement à un chiffre insignifiant (6 à 15 gr., au lieu de 20 à 45 gr.), pour reprendre son taux normal lorsqu'on rendait aux animaux leur ration alimentaire habituelle. L'excrétion des phosphates a toujours dépassé la normale.

En résumé, malgré une lésion persistante du pancréas (atrophie extrême), les troubles de la digestion et de la nutrition ne sont que *passagers*. Les animaux qui commencent par maigrir, perdre leurs forces,

regagnent bientôt leur poids et leur vivacité. Jamais on n'observe de glycosurie pendant tout ce travail de disparition de la glande. Même, alors que les animaux étaient soumis à une alimentation amylacée (200 à 300 gr. de pain), et même sucrée (150 gr. de sirop de sucre), les urines n'étaient pas glycosiques. La consommation du sucre se fait donc bien dans ces cas d'atrophie. Quant à l'azoturie, elle nous a paru bien être le fait de la suralimentation carnée.

Sclérose lente et diminution progressive du champ pancréatique sclérosé. — Variété diabétique ainsi engendrée.

Elle n'a aucune analogie avec le diabète pancréatique humain. Elle rappelle plutôt l'évolution du diabète gras.

Expérience. — A un chien adulte du poids de 13 kil. 500, on injecte le 1er mars 1892, dans les canaux pancréatiques, 3 c. c. 1/2 d'un mélange d'huile de vaseline et de noir de fumée stérilisé à l'autoclave à 120 degrés, pendant 20 minutes. La portion duodénale du pancréas est réséquée.

Jusqu'au 15 avril, c'est-à-dire pendant un mois et demi, l'animal, malgré une polyphagie considérable, présente une *dénutrition profonde*, maigrit, perd ses forces.

Le 18 *avril*, on pratique une deuxième laparotomie. On enlève toute la partie moyenne pancréatique, en rasant aussi près que possible la paroi intestinale. On ne laisse plus ainsi dans l'abdomen qu'une bande pancréatique noirâtre dont le volume est à peine le quart du pancréas normal. L'extrémité *intestinale* de cette bande est isolée dans une étendue de 1 centimètre environ.

Pendant les mois de mai, juin et juillet, l'état général reste parfait. Le 14 juillet, il pèse 16 kilogrammes.

Le 1er *août, troisième laparotomie.* — Le pancréas est réduit à l'état d'un cordonnet noirâtre, irrégulier à sa surface, malléable, qui n'a que quelques millimètres dans tous ses diamètres. On laisse les choses en place, après avoir constaté que l'extrémité intestinale, libérée dans la laparotomie précédente, a contracté avec les feuillets péritonéaux voisins des adhérences solides. Jusqu'au 7 septembre, on n'observe aucun phénomène nouveau. On donne à l'animal de la viande, du pain, du lait. Les urines ne renferment pas trace de sucre.

Le 7 *septembre, quatrième laparotomie* (les urines, l'animal étant au régime mixte, n'ont jamais, jusqu'ici, renfermé de sucre).

Le cordonnet noirâtre pancréatique n'a *pas*, — depuis la dernière laparotomie, — *changé d'aspect*. On en enlève la plus grande partie par simple arrachement, sans oser une seule ligature. On ne laisse dans l'abdomen que l'extrémité intestinale adhérente aux tissus voisins. La portion ainsi abandonnée n'a pas 1 centimètre d'étendue, et par comparaison avec ce que nous avons enlevé ne doit certainement pas peser un demi-gramme. Le pancréas sclérosé ainsi arraché pèse 1 gr. 650.

On assiste alors au développement d'une glycosurie d'abord alimentaire (avec les amylacés seulement), puis définitive (diabète).

L'animal n'est mort dans le marasme que le 27 avril, ayant ainsi présenté un diabète à allures très lentes (6 mois), ce que l'on n'observe jamais après l'extirpation totale en un temps.

Les expériences précédentes peuvent se résumer de la façon suivante : les chiens injectés commencent par maigrir, deviennent squelettiques, puis récupèrent leur poids, le dépassent et deviennent gras. La polyphagie est constante et d'autant plus prononcée que l'animal est

plus près du début de l'expérience. Il n'y a ni polyurie, ni azoturie prononcées, ni glycosurie tant que la glande totale sclérosée reste en place; mais si, pour augmenter le travail de destruction lente qu'amène la substance inerte injectée dans les canaux pancréatiques, on pratique des ablations partielles successives, on observe d'abord la glycosurie permanente avec les amylacés seuls, puis, plus tard, lorsque tout le pancréas a ainsi disparu, se montre une variété de diabète qui tranche avec celle qui succède à l'extirpation totale par sa très longue durée, le faible degré de la polyurie et l'absence pendant des mois de tout amaigrissement. A l'autopsie des animaux, *on constate toujours une hypertrophie énorme des glandes duodénales*, aucune autre altération d'organes.

La sclérose artificielle du pancréas met en évidence la suppléance *digestive* des glandes duodénales vis-à-vis de cet organe, puisque deux mois après l'opération, l'animal avait dépassé son poids primitif. Les résections glandulaires successives, en rétrécissant le champ pancréatique, font apparaître d'abord l'insuffisance de la glande pour la consommation des hydrocarbures, puis, lors de l'atrophie de la dernière parcelle pancréatique, l'insuffisance pour la consommation du sucre venant des peptones. Il nous faut enfin faire remarquer l'infime volume de glande nécessaire pour ces actions, puisque 2 *grammes à peine* de ce moignon glandulaire assuraient la consommation du sucre des hydrocarbures, et que *quelques centigrammes de glande sclérosée* séparée de toutes connexions vasculaires et nerveuses primitives ont, pendant vingt-sept jours, empêché la glycosurie avec le régime carné exclusif.

Réduit à une quantité pour ainsi dire négligeable (quelques centigrammes), le pancréas a donc continué à exercer cette fonction capitale (régler la consommation du sucre). Le diabète, qui suit la disparition de cette parcelle glandulaire, revêt toujours une forme très lente. L'animal ne perd qu'insensiblement son poids. Si, au contraire, on pratique trop tôt l'arrachement de la glande sclérosée (1er ou 2e mois), on obtient les mêmes résultats qu'avec l'ablation totale de la glande saine. Ces expériences (ablation et sclérose) nous montrent le rôle joué par le pancréas pour assurer la consommation du sucre : elles sont incapables de nous expliquer quels désordres amène le début subit du diabète pancréatique. Mais avant d'aborder ce problème, voyons quel est l'élément pancréatique dont la suppression amène le diabète (nerfs, vaisseaux, cellules).

CHAPITRE III

MÉCANISME PATHOGÉNIQUE

La ligature des canaux pancréatiques[1], les ablations partielles[2] sont incapables d'amener une glycosurie continue. Quelle est donc la fonction supprimée par l'ablation totale?

Expérience. — *Greffe pancréatique sous-cutanée (portion duodénale de la glande). 19 jours après, ablation totale du reste du pancréas. Glycosurie passagère. 12 jours après cette dernière intervention, extirpation de la glande greffée. Diabète sucré.*

Le 15 mai 1892, à 8 heures du matin, on pratique sur un chien pesant 19 kilogrammes l'opération de la *greffe pancréatique*. Toute la portion verticale ou duodénale de cette glande est isolée de ses replis péritonéaux par arrachement; on respecte les gros vaisseaux qui aboutissent à l'extrémité inférieure libre. La portion pancréatique libérée est attirée aussi fortement que possible hors de l'abdomen; le pédicule vasculaire est placé à l'angle inférieur de la plaie. Le pancréas est placé entre la peau et les muscles simplement écartés par traction, dans le flanc gauche.

Le 17. L'animal commence à manger. Pas de sucre.

Le pancréas greffé forme une tumeur volumineuse qui a plus que doublé de volume.

Jusqu'au 4 juin, l'animal est en bonne santé. Ablation du pancréas abdominal.

Section du pédicule vasculo-nerveux allant à la portion ectopiée.

Le 15. Ablation du pancréas GREFFÉ.

Le 16. Je sonde le chien à 8 heures du matin. Les *urines réduisent fortement la liqueur de Fehling*. L'animal meurt de cachexie diabétique le 7 juillet.

Cette expérience démontrait :

1° Qu'une glande à structure aussi délicate que le pancréas peut parfaitement vivre et fonctionner normalement, sous la peau, greffée, alors même qu'elle est séparée de ses vaisseaux et nerfs *propres*.

2° Que le diabète sucré expérimental est bien dû à la suppression d'une fonction des cellules du pancréas, puisqu'il suffit de séparer une portion de la glande de ses vaisseaux et nerfs propres, de la marcotter sous la peau de l'abdomen, pour que la maladie n'apparaisse pas chez

1. *Thèse Doctorat*, p. 29.
2. *Id.*, p. 65.

l'animal auquel on extirpe le reste du pancréas laissé dans la cavité abdominale. Vient-on alors à supprimer cette portion du parenchyme, ainsi fixée et possédant une vascularisation nouvelle, d'emprunt, le diabète éclate aussi intense que lors de l'ablation totale en un temps. Le pancréas agit donc sur la glycosurie par lui-même, par ses produits de sécrétion interne, la sécrétion externe étant continuellement rejetée par le trajet fistulaire externe.

Le pancréas agit par sa sécrétion interne pour régler la consommation du sucre. Sur quels éléments de l'économie se porte cette action : Est-ce sur le sang pour assurer la glycolyse — est-ce sur les muscles pour permettre la consommation normale du glycogène — est-ce sur le système nerveux — est-ce enfin sur l'appareil formateur du sucre, le foie?

Est-ce sur le foie?

Les expériences de Cl. Bernard, confirmées par Moleschott et Minkowski ont montré que le seul organe formateur du sucre dans l'économie chez l'adulte, est le foie. Tarir la réserve et cette source glycosique par le jeûne prolongé et montrer que l'extirpation totale du pancréas n'engendre plus le diabète dans ces conditions, n'est-ce pas directement prouver l'action de la sécrétion interne du pancréas sur l'organe hépatique? C'est ce que démontre l'expérience suivante :

Expérience — Chien adulte, poids 12 kilogrammes, est mis à jeun pendant 6 jours; il reçoit de l'eau à discrétion.

Le 7e jour, ablation totale du pancréas en un temps. Pas de sucre. 3 jours après cette intervention, on donne 30 grammes de viande : élimination de 6 gr. 40 de sucre, quelques heures après l'absorption. Pendant 4 jours, même phénomène. Les 7e, 8e et 9e jours, pas de viande, pas de sucre. Si l'on fragmente en 3 fois dans la journée la dose de viande, on obtient 3 fois l'élimination du sucre.

La suppression de toute alimentation pendant 5 et 7 jours avant toute opération, empêche, le foie ne contenant plus de ce glycogène, l'apparition de la glycosurie lors de l'ablation totale du pancréas en un temps. Le pancréas paraît ainsi agir sur la cellule hépatique dans ses fonctions d'*arrêt* du sucre, puisqu'il suffit de donner quelques grammes de viande à un animal ainsi pris à jeun, pour voir apparaître une glycosurie due à l'élimination subite et massive de la glycose hépatique dans le sang. Le diabète pancréatique relève donc d'une insuffisance fonctionnelle partielle de la cellule hépatique : celle-ci forme la glycose, mais ne garde plus son produit de sécrétion.

Les expériences suivantes démontrent encore que, après ablation du pancréas, la cellule hépatique seule est influencée directement.

La section des nerfs du foie n'amène pas de grands troubles dans la santé des animaux. Il en est de même pour le pancréas qui, après énervation, continue à fournir sa sécrétion externe digestive et interne glyco-

génique. La section des nerfs du foie pratiquée, en même temps, avant ou après l'extirpation totale du pancréas, n'empêche nullement l'apparition ou la continuation de la glycosurie. Enfin l'établissement de la greffe pancréatique, jointe à la section des nerfs hépatiques, permet de créer une glycogénie normale et une glycosurie hépato-pancréatique d'ordre cellulaire. La sécrétion interne du pancréas paraît donc influencer les cellules hépatiques directement par l'intermédiaire du sang porte ou artériel[1]. S'il existe une influence incontestable du système nerveux sur le pancréas, rien ne démontre l'influence réciproque du pancréas sur le système nerveux.

Résumons maintenant les résultats cliniques et expérimentaux acquis. Les derniers nous montrent que l'ablation totale du pancréas, en un temps, est seule capable d'amener le complexus symptomatique du diabète maigre humain, les premiers, que toujours, cette variété diabétique a un début brusque, parfois foudroyant. Comment l'expliquer ? L'expérience suivante nous paraît capable de fournir une réponse satisfaisante.

Expérience. — Sur un chien du poids de 16 kilogrammes, nous pratiquons, le 1er juillet 1892, l'ectopie de la portion duodénale du pancréas. Quelques jours après, l'opération est parfaite; il s'écoule par l'orifice artificiel un liquide clair, transparent, analogue au suc pancréatique de la glande normale.

Vingt-cinq jours après, ablation de tout le pancréas intra-abdominal et section du pédicule vasculo-nerveux allant à la glande ectopiée. Jusqu'au 18 août, c'est-à-dire pendant vingt et un jours, l'animal est en parfaite santé. La sécrétion glandulaire externe continue à s'effectuer et, matin et soir, on fait sourdre de la poche siégeant au niveau de la greffe plusieurs centimètres cubes du liquide sécrété par cette dernière.

Le 18 août, *subitement*, d'un jour à l'autre, à notre grande surprise (*la sécrétion externe n'ayant pas cessé*), survient une glycosurie qui, d'abord légère, s'accroît les jours suivants pour atteindre, le 29 août (11 jours après le début de son apparition), 50 grammes en vingt-quatre heures.

Depuis, tous les autres phénomènes du diabète sucré expérimental se sont produits : glycosurie considérable, azoturie, polyurie, polyphagie et amaigrissement.

Le 6 septembre, l'animal succombe. La greffe est parfaitement conservée, très légèrement indurée et plonge par son extrémité libre, dans une cavité artificielle du volume d'une aveline. Jusqu'au dernier moment les urines ont été glycosuriques.

Nous avons cru pouvoir interpréter ces données de la façon suivante : Sous une influence indéterminée (absence de toute innervation) la sécrétion pancréatique interne resorbée par les vaisseaux lymphatiques et sanguins a été supprimée et cette suppression a provoqué l'apparition du diabète sucré.

1. Prix Pourat, 13 juin 1894. *Soc. de biologie*, 30 mars 1895. M. Kaufmann établit dans la séance du 6 avril que depuis longtemps il avait démontré : 1° que la section des nerfs du foie n'amène pas de troubles dans la santé des animaux; 2° que chez les animaux à foie et pancréas énervés, la glycosurie reste normale; 3° que la sécrétion interne du pancréas influence directement les cellules hépatiques par l'intermédiaire du sang. J'ai été heureux de voir reconnaître l'exactitude de mes recherches par M. Kaufmann, qui, antérieurement, avait avec M. Chauveau, défendu l'idée d'une action du pancréas sur le bulbe.

La double fonction sécrétoire du pancréas peut aussi spontanément se dissocier. A chaque instant, nous observons la continuation de la sécrétion interne, alors que l'on a supprimé la sécrétion externe (ligature et oblitération des canaux excréteurs) ; il est donc, inversement, possible de constater la suppression de la sécrétion interne, alors que la sécrétion externe continue. L'examen histologique de la marcotte démontrant l'absence de toute lésion, force est bien d'admettre un trouble dynamique cellulaire sous la dépendance du système nerveux. Nous sommes ainsi ramené par l'expérimentation à la principale conclusion de notre thèse (existence d'un désordre nerveux primordial), conclusion que nous avions basée sur la clinique (absence de toute phase de dénutrition prémonitoire) et l'anatomie pathologique qui révélait que *jamais*, comme l'exige *toujours* l'expérimentation, il n'y a suppression absolue de toutes les cellules pancréatiques.

La piqûre du plancher du 4e ventricule chez des chiens porteurs de marcotte pancréatique est suivie de glycosurie. L'existence d'une glycosurie bulbo-hépatique, indépendante d'un désordre fonctionnel pancréatique, est indéniable (diabète de Cl. Bernard).

CONCLUSION

De cet exposé[1] rapide de nos travaux sur le pancréas, nous tirons les conclusions suivantes : il existe un diabète pancréatique. Ce diabète est dû à la suppression de la sécrétion interne du pancréas. L'absence de toute phase de dénutrition précédant l'apparition de la glycosurie nous oblige à admettre comme désordre primitif l'arrêt subit de la sécrétion interne du pancréas, arrêt provoqué par un désordre nerveux. Le foie, en dernière analyse, étant toujours l'organe directement ou indirectement lésé dans les types aigus du diabète sucré (parenté hépatique commune directe ou collatérale), on comprend l'uniformité du syndrome diabétique grave. Aussi, avons-nous réuni dans une seule et même description de notre thèse le diabète nerveux de Cl. Bernard et le diabète pancréatique de Lancereaux; *mais la pathogénie exige aujourd'hui leur séparation.*

Le foie reste ainsi le grand dispensateur de la glycosurie des diabètes; mais cette glycosurie, qui fait confondre cliniquement « les diabètes graves nerveux et pancréatique », est, en somme, amenée par des mécanismes variés. Il n'y a pas *un* diabète sucré, mais un syndrome glycosurique grave que peuvent produire une multitude de lésions directes

1. *Gaz. hebd.* 1895.

ou indirectes des cellules hépato-pancréatiques. Les diabètes nerveux et pancréatiques sont ainsi réunis par un symptôme identique, la glycosurie, qui mène à sa suite tous les autres phénomènes.

Les lésions organiques du pancréas, comme le cancer, les abcès, les gros kystes, se traduisent au contraire, toujours au début par des symptômes de dénutrition (suppression de la sécrétion externe) : la glycosurie, qui les suit, est peu intense, irrégulière, en rapport avec la nature de l'alimentation (diminution de la sécrétion interne). Elle ressemble en tous points à la glycosurie expérimentale des animaux, dont le pancréas est lentement sclérosé et détruit.

Le pancréas forme avec le foie l'appareil glycoso-formateur de Claude Bernard. Les deux glandes, séparées topographiquement, sont réunies chez l'homme par le système veineux-porte au point de vue fonctionnel. La suppression de la sécrétion interne du pancréas abolit la *fonction d'arrêt* du foie pour le sucre. Le pancréas, dont le rôle a paru si longtemps effacé, devient ainsi l'un des principaux rouages de l'économie, puisqu'il est indispensable au bon fonctionnement de la nutrition, de la calorification. Des quantités, pour ainsi dire impondérables de son parenchyme suffisent pour assurer la marche régulière de la glycoso-formation. La glycosurie pancréatique humaine relève d'un trouble direct ou indirect, cellulaire ou nervo-cellulaire de la sécrétion interne du pancréas : la maladie qu'elle traduit a donc sa place dans le cadre nosologique à côté des affections de même ordre, la maladie d'Addison, le myxœdème, etc.

Ces données n'ont pas modifié le traitement du diabète. Toutes nos tentatives de greffe pancréatique, d'injection ou d'ingestion de sucs pancréatiques, lors de diabète pancréatique humain ou expérimental, ont échoué.

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

I. **Examen bactériologique du sang de deux malades atteints de rhumatisme articulaire aigu** (*Soc. de Biologie*, 13 mars 1897).

II. **Étude bactériologique d'un cas de rhumatisme articulaire aigu** (*Gaz. hebd. de Méd. et Chirurgie*, 3 octobre 1897; *Soc. de Biologie*, 9 octobre 1897).

III. **Bactériologie du rhumatisme articulaire aigu** (*Soc. de Biologie*, 6 novembre 1897).

Nous n'avons apporté aucune modification à ces trois communications, bien que nous poursuivions l'étude de ce microorganisme.

I. A deux malades atteints de rhumatisme articulaire aigu franc, nous avons pris dans la veine quelques centimètres cubes de sang. Le premier malade, âgé de 34 ans, égoutier, entré *le* 28 *novembre* 1896 dans le service de M. le professeur Jaccoud, présente des arthrites multiples successives et des troubles cardiaques consistant en irrégularités avec tendance à la syncope, sans endocardite. Le sang fut pris le deuxième jour de l'entrée (30 nov.), alors que la température était de 39°,8, et cultivé anaérobiquement *dans trois tubes de bouillon*. Un seul des tubes donna le cinquième jour une culture.

La deuxième malade, âgée de 22 ans, domestique, entra dans le service le 16 janvier pour une deuxième attaque de polyarthrite fébrile. Le sang prélevé, alors que toutes les articulations des membres étaient douloureuses, la mitrale intéressée, la température à 40 degrés, donna sur les milieux ensemencés (bouillon) le même microorganisme. Ces deux malades ont quitté le service, guéris.

Dans les deux cas, nous avons trouvé un bacille volumineux, anaérobie, très peu mobile; il donne, dans les bouillons de culture, des ondes soyeuses, une odeur butyrique. Il conserve le Gram, est pathogène par le cobaye qu'il tue presque toujours avec une lésion locale consistant en un œdème sanguinolent et nécrosique, et non pour le chien, le *lapin* et la souris. Bref, ce bacille présente tous les caractèrrs décrits par notre ami

Achalme, en 1891. Ce bacille trouvé et décrit pour la première fois, par cet auteur, *n'est donc pas un microbe de la putréfaction*, puisqu'il est présent dans le sang vivant. Nous proposons donc et *pour faire acte de justice*, et pour rendre désormais facile le moyen de désignation de cet agent pathogène, de lui donner le nom *de bacille* ou *bacterium d'Achalme*.

II. Dans cette seconde étude, nous avons constaté un bacille dont les *réactions* biologiques ont été les suivantes : *vie aérobie* possible après culture — *absence de fétidité*, pouvoir pathogène (*lapin* et *chien*).

Le malade, point de départ de cette étude, est un jeune homme de 17 ans, garçon marchand de vin, entré le 6 août 1897 dans le service de notre vénéré maître M. le professeur Jaccoud. Une première attaque de rhumatisme articulaire survenue en 1895 avait laissé un rétrécissement mitral. L'attaque actuelle remonte au 1er août 1897 : son début a été marqué par la prise de presque toutes les articulations des membres, une température de 39 degrés, etc.

Sous l'influence du salicylate de soude, les phénomènes rétrocèdent, mais après un intervalle apyrétique de 10 jours, la fièvre remonte à 40 degrés et s'accompagne non seulement d'arthrites aiguës, mais de péricardite et de pleurésie double avec congestion pulmonaire intense. Cette rechute cède au traitement salicylé le 30 août 1897. Le malade, porteur d'une cardiopathie complexe, sort le 25 septembre.

Le 7 et le 17 août, c'est-à-dire au moment des paroxysmes fébriles, nous avons puisé du sang dans la veine et ponctionné les cavités pleurales, qui contenaient une faible quantité de liquide séreux, légèrement hémorrhagique.

Le sang (6 centimètres cubes) et le liquide pleural (40 centimètres cubes) de chaque cavité sont distribués dans des tubes de bouillon et de lait (aérobie et anaérobie). Tous les tubes de bouillon (anaérobies) sauf un, restent stériles; par contre, tous les tubes de lait, plus commode pour la soustraction de l'air, donnent le bacille que nous allons étudier. Les tubes aérobies sont demeurés stériles. La culture sur bouillon contraste par sa pauvreté en bacilles avec la richesse des cultures sur lait : toutes deux ont été cependant pathogènes pour le cobaye.

Le bacille obtenu, dont les dimensions varient considérablement avec le milieu de culture, se montre tantôt isolé, tantôt en diplobacille, tantôt en streptobacille, dont les chainettes ont de 4 à 12 éléments. Volumineux sur agar, bouillon (toutefois plus petit que la bactéridie charbonneuse), il est plus grêle dans la sérosité de lapin, gros et court dans le sérum de cobaye et de l'homme. Les extrémités sont nettement coupées; sur pomme de terre, elles sont arrondies. Il ne présente qu'une très légère mobilité. Dans les cultures de quelques jours, il offre à l'une de ses

extrémités une dilatation ovoïde, incolore; il ressemble alors en tous points au bacille tétanique, sporifère, en épingle.

Dans la sérosité et le sérum, il est fréquemment entouré d'une sorte de capsule.

Il se colore assez mal par le violet de gentiane anilinė, le Ziehl; la thionine phéniquée le colore, au contraire, facilement. Il résiste au Gram ou au Weigert.

Sa culture offre des caractères tranchés : *il ne pousse pas sur gélatine* à la température (18°-20°) aérobie ou anaérobie. Il se développe mal sur pomme de terre ou carotte. Il pousse, au contraire, très bien sur agar, dans le vide : il s'étale sur la surface sans donner de colonies apparentes à la vue. Il pousse mieux dans le fond du tube, où il forme un dépôt blanchâtre, et divise l'agar. Il ne cultive pas sur agar aérobie. Les milieux liquides qui semblent les plus favorables à sa culture sont le lait et le sérum humain non solidifié. Il ne cultive pas à la température ordinaire.

Après 3 ou 4 passages sur lait ou bouillon, ce bacille, qui végète si difficilement alors qu'il provient de l'homme ou du lapin, cultive aérobie sur lait, bouillon et sérum humain liquide, conservant sa puissance pathogène : mais toujours, la culture partant de l'homme ou de l'animal (cobaye, lapin) échoue si le vide n'est pas parfait. Une trace de salicylate de soude empêche sa culture. Comme nous l'avons dit, le milieu le plus favorable est le lait (38°), qui coagule (le caillot est aérolaire) et laisse transsuder un liquide transparent comme de l'eau, dans lequel est le bacille. Tous les milieux deviennent très acides, dégagent une odeur, *non fétide*, d'acide butyrique : parfois, cette odeur rappelle simplement celle du milieu employé. Les cultures provenant de l'homme ou du lapin, sur lait, donnent lieu à un dégagement gazeux tel que les tubes souvent *éclatent* : ce phénomène, après premier passage, ne se reproduit *jamais*. Tandis que le sérum du cobaye agglutine parfois le bacille en culture sur bouillon, le sérum du rhumatisant aigu convalescent ou celui du lapin ne donne pas le même résultat. Le bacille trouble d'abord légèrement le bouillon, y donne des ondes soyeuses, puis devient clair après précipitation du bacille au fond du tube, où il forme un sédiment blanchâtre, non grumeleux. Dans le sérum non solidifié, il donne naissance à des flocons fibrineux, épais.

Sur les animaux, son pouvoir pathogène est le suivant : chez le cobaye, inoculé dans les masses musculaires ou le tissu cellulaire sous-cutané (bouillon, lait, sérosité), il donne naissance à un œdème séro-sanguinolent transparent, d'une abondance extrême. Cet œdème (après inoculation de quelques gouttes à 1 centimètre cube) envahit les aines, les aisselles, soulevant la peau de la paroi abdominale. Les masses musculaires, au foyer d'inoculation, sont ramollies : il n'y a jamais de développement

gazeux. La sérosité ne donne *aucune odeur* particulière, aussitôt après la mort. Le sac péricardique est parfois distendu par un liquide séreux, les cavités cardiaques reuferment des caillots cruoriques épais.

La mort arrive dans un laps de temps qui va de 10 heures (sérum humain, jeune cobaye) à 26 heures (bouillon). Les cultures sur lait ont presque toujours été efficaces. Le bacille existe dans la sérosité du foyer d'inoculation, dans le sang, la sérosité péricardiaque, etc. Dans les masses musculaires, le bacille présente le plus souvent une sorte de capsule (l'éther la fait disparaître). Durant les quelques heures qui précèdent la mort, les battements cardiaques ne sont plus perceptibles. *Les plèvres ont toujours été intactes.* L'injection de quelques centigrammes de salicylate de soude (20 à 30) retarde ou empêche la mort. Les liquides venant directement du lapin mort sont le plus souvent inoffensifs (la sérosité de l'oreille est pathogène).

Le lapin présente des lésions qui se rapprochent de celles observées chez l'homme. Nous allons les exposer en bloc pour ne pas répéter les détails de chaque expérience. Les cultures sur lait, bouillon, agar, pomme de terre, ne donnent, quelle que soit la porte d'entrée, que des résultats insignifiants, une réaction locale œdémateuse qui guérit. Au niveau de l'oreille, on obtient un œdème tellement abondant qu'il transforme cet appendice en un sac transparent, mou, qui finit par crever et laisse couler pendant 4 à 5 jours la sérosité citrine exsudée. L'oreille est à peine chaude, molle, œdémateuse. La sérosité contient le bacille : inoculée au cobaye, elle donne un œdème local qui amène la mort.

Pour obtenir les résultats suivants, nous avons dû suivre un mode expérimental ainsi institué : culture du bacille dans le sérum humain non solidifié (anaérobie), injection de 1 à 2 centimètres cubes au cobaye (mort en 10 à 26 heures), *puis inoculation directe* de la sérosité du cobaye (1 centimètre cube à 2 centimètres cubes et demi) au lapin. Le passage par le milieu de culture (bouillon ou lait) de cette sérosité riche en bacilles semble modifier la bactérie qui est dès lors inoffensive pour le lapin. Nous avons observé, en suivant cette technique, quelques heures après l'inoculation, une tachycardie très marquée, constante, de l'arythmie, des arrêts du cœur, de *l'assourdissement* des bruits du cœur, des souffles systoliques passagers, de la dyspnée qui va s'accusant jusqu'à l'asphyxie, un amaigrissement considérable. Le myocarde a toujours donné la note dominante, d'emblée. La survie des lapins a été de 38 heures à 7 jours. Nous avons constaté du côté du cœur (après inoculation de la sérosité du cobaye dans les vaisseaux, dans l'articulation coxo-fémorale, dans la masse musculaire de la cuisse, dans la plèvre, dans l'épaisseur de l'oreille), chez différents animaux, l'existence d'une endocardite mitrale et tricuspide (lapin mort en 38 heures). La base des

valvules est gonflée, œdémateuse, irrégulière, de couleur rougeâtre live, transparente. Cette teinte va décroissant de l'insertion à l'orifice à l'attache des piliers à la valve. Après lavage minutieux, on recueille la sérosité qui dédouble la valve; cette sérosité renferme le bacille. Elle coagule immédiatement et oblitère l'extrémité de la pipette. A un degré plus élevé (lapin mort au 6e jour), cette lésion endocardiaque s'accompagne de la formation d'un thrombus blanc (véritable polype) qui adhère intimement à la base de la valve ou à l'endocarde pariétal (cœur gauche). Les cavités cardiaques droites sont distendues par de gros caillots cruoriques; les cavités gauches sont revenues sur elles-mêmes en systole. Le myocarde, chez les animaux morts du 5e au 7e jour, a toujours été trouvé hypertrophié. Le péricarde offre encore des lésions plus caractéristiques : vascularisation très prononcée des deux feuillets, ecchymoses punctiformes le long des sillons inter-auriculaire et inter-ventriculaire, adhérence molle mais très marquée des deux feuillets à la base du cœur, fausses membranes fibrineuses légères, néo-membranes qui donnent au péricarde l'apparence du velours d'Utrecht, de la langue de chat. Les néo-membranes forment des cloisons rougeâtres, violacées, minces, qui flottent dans l'eau. Le péricarde, outre ces membranes, renferme une sérosité citrine, transparente ou teintée en rose. Le bacille est présent dans tous les désordres anatomiques (myocarde, endocarde, péricarde).

Les lésions ne restent pas cantonnées au niveau du cœur. Du côté de l'appareil respiratoire, nous avons obtenu une congestion pulmonaire bilatérale, telle que les poumons violacés, distendus, occupaient presque toute la cavité thoracique. Le parenchyme, au niveau des bases, rappelait le tissu splénique. Cette congestion s'accompagne de pleurésie sérofibrineuse, citrine (12 à 15 centimètres cubes). Des fausses membranes, fibrineuses, épaisses, et des néo-membranes forment des cloisons qui limitent l'épanchement. La congestion, comme la pleurésie, peut être unilatérale. Le péritoine a toujours été intact. Nous n'avons pas observé d'arthrite spontanée dans ce cas, mais l'inoculation de quelques gouttes de sérosité du cobaye dans l'articulation coxo-fémorale provoque une arthrite intense avec épanchement. Dans les masses musculaires, le bacille engendre une myosite avec déliquescence des muscles. La totalité du membre (après injection intra-articulaire coxo-fémorale et périarticulaire) présente un œdème séro-sanguinolent, mou, tel que le volume de ce membre dépasse trois fois le volume normal. Les animaux qui présentent de la fièvre au début succombent avec de l'hypothermie, due vraisemblablement, pour une part, à l'asphyxie ou l'anurie.

Deux lapins (après inoculation intra-musculaire de 2 centimètres cubes de sérosité) ont eu de l'hémoglobinurie et à l'autopsie nous avons trouvé une congestion rénale très marquée et une distension vésicale par l'urine

altérée. Les autres organes nous ont paru normaux (foie, rate, centres nerveux, tube digestif, etc.). Dans le sang et les divers foyers morbides, le bacille a toujours été présent. Sa culture est difficile, *malgré son abondance*, et exige une anaérobiose parfaite. En effet, vient-on, après constatation sur lamelles de l'extrême richesse en bacilles des différentes sérosités et fausses membranes, à les mettre en culture sur lait ou bouillon, on n'obtient que des résultats négatifs si le vide n'a pas été fait avec suffisamment de soin. Que cette même culture restée stérile soit, après 24 heures, de nouveau soumise au vide et elle pourra (pas toujours) fournir dès lors le bacille caractéristique. Cette difficulté considérable dans la culture de ce bacille, *à l'origine*, qu'il vienne de l'homme ou du lapin, *jure avec sa vie aérobie* dès le 3e ou le 4e passage (après formation du bacille en épingle).

Chez le chien, les inoculations (bouillon, lait, sérosité du cobaye) n'amenèrent qu'un malaise passager (refus de manger, cris plaintifs dès qu'on approche, somnolence) qui ne se représente même plus après les injections ultérieures. Une seule fois, chez un chien débilité par une sclérose pancréatique extrême consécutive à une injection de bacilles tuberculeux humains morts, mais non glycosurique, nous avons obtenu une pleurésie sérofibrineuse (550 grammes environ, chien 8 kilog.) suivie de mort le 3e jour. Le liquide contenait le bacille, qui, inoculé au cobaye, resta inoffensif.

Le bacille n'a pas de pouvoir pyogène : toujours, il engendre des congestions avec énorme exsudation séro-fibrineuse avec ou sans hémorrhagie. Sa prédilection pour le cœur et ses séreuses est tout à fait remarquable. Il peut provoquer des infections secondaires. Dans un cas (lapin, inoculation de 5 centimètres cubes de bouillon dans l'oreille), nous avons observé une péricardite suppurée qui a amené la mort le 6e jour. Le cœur, très hypertrophié, présentait un œdème rougeâtre de la base de la valve mitrale droite. L'organe était entouré dans sa totalité d'une coque membraneuse épaisse, coque qui se continuait moins épaisse sur le feuillet pariétal. La sérosité purulente renfermait, avec quelques rares bacilles, un streptocoque virulent. La cavité pleurale droite renfermait un liquide séro-sanguinolent avec l'association bactérienne; le poumon était livide, congestionné. Chez le cobaye comme chez le lapin, l'infection streptococcique (la seule vue par nous) n'est pas rare : elle se poursuit parfois dans les cultures de 3e et 4e passages sur lait.

III. Étude de deux nouveaux cas de rhumatisme articulaire aigu qui ont permis de contrôler la totalité des faits avancés. J'ai donc, depuis mars 1897, trouvé 5 fois dans le sang de rhumatisants aigus le bacille pathogène. Le bacille apparait dans la première culture (lait ou bouillon)

à des intervalles variables qui ont été de 30 heures à 4 jours. Chaque fois j'ai reproduit non seulement les lésions cardiaques et pleuro-pulmonaires, mais je suis arrivé à obtenir après *injection intra-veineuse*, sans toucher aux articulations, les désordres articulaires. Deux lapins ont reçu dans la veine l'un 2 centimètres cubes de sérosité de lapin, l'autre 2 centimètres cubes de sérosité provenant de l'œdème local d'un cobaye. Tous deux ont présenté les phénomènes suivants : tachycardie, assourdissements des bruits du cœur, fièvre, dyspnée intense, puis, entre la 14e et la 17e heure, impossibilité de mouvoir les pattes (localisation symétrique). Le moindre tiraillement de la patte provoque des cris aigus avec accélération extrême des battements cardiaques et des mouvements respiratoires. Au moment de la mort (31e et 45e heures), les battements du cœur étaient difficilement perceptibles. A l'autopsie, nous avons trouvé un léger épanchement péricardique avec dépoli de la séreuse, un myocarde flasque et distendu, une congestion pulmonaire très marquée. La capsule des articulations intéressées (coxo-fémorales) est distendue par un liquide lactescent (cellules cartilagineuses et synovie) qui devient clair par le repos ; le liquide renferme le bacille, qui, mis en culture, présente les mêmes caractères que le microorganisme injecté.

CONCLUSION

Du sang de cinq malades atteints de rhumatisme articulaire aigu, nous avons extrait un microorganisme, qui, par sa morphologie, ses réactions tinctoriales, sa culture anaérobique initiale, son action pathogène pour le cobaye se montre identique au bacille trouvé par M. Achalme en 1891 et 1897 sur le cadavre de deux rhumatisants aigus. Il en diffère par l'absence de toute fétidité sur tous les milieux, son défaut de culture sur gélatine, sa vie aérobie dès le 3e ou 4e passage et enfin son pouvoir pathogène spécifique (séreuses cardiaques, appareil pleuro-pulmonaire, articulations) sur le lapin.

OBSERVATIONS

CLINIQUES, ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET BACTÉRIOLOGIQUES

RECUEILLIES

dans les divers services (MM. Empis, Balzer, Lancereaux, Jaccoud)
où nous avons été attaché
comme Interne, Chef de laboratoire et Chef de clinique

ET PRÉSENTÉES PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE

Épithélioma pavimenteux tubulé primitif du médiastin antérieur, oblitération presque complète des troncs veineux brachio-céphaliques, de la portion extra-péricardique de la veine cave supérieure, de la veine azygos. Compression du pneumogastrique droit. Origine thymique (*Soc. anat.* 18 mai 1888 et in *Mémoire* de M. Letulle, *Arch. de méd.*, 1890, t. XXVI, p. 664).

Double kyste hydatique du foie. — Ponction simple. — Guérison, in *Thèse Demars*, 1888, p. 83.

Kyste hydatique du foie simulé (in *thèse Demars*, 1888, p. 30).

Péritonite suraiguë au cours d'une double pyosalpingite blennorrhagique latente (in *France méd.*, 28 nov. 1889).

Note sur un cas de fistule biliaire hépato-bronchique ayant duré dix mois et terminée par la guérison (in *France méd.*, 29 déc. 1888).

Nature et traitement de la diphthérie (en collaboration avec M. Critzman) (*Gaz. des hôpitaux*, 21 déc. 1889).

Infection hépatique secondaire à streptocoques chez un phtisique (en collaboration avec M. Ménétrier) (*Bull. Soc. anatomique*, janvier 1891).

Chez un phtisique, atteint d'ictère, nous avons pu mettre en évidence une infection hépatique streptococcique vasculaire portale. L'histoire clinique rappelait le complexus morbide décrit par M. Hutinel chez les tuberculeux alcooliques. Les phénomènes graves terminaux eussent donc été rattachés certainement à la cirrhose hypertrophique graisseuse, si l'examen bactériologique n'était venu montrer la part qu'il fallait attribuer à l'infection secondaire dans la genèse des accidents. En face de phtisiques présentant des symptômes hépatiques ultimes, il est donc utile de toujours pratiquer l'examen bactériologique du foie. Dans notre cas, l'origine intestinale de l'infection ne pouvait faire aucun doute, elle était prouvée par la dissémination de microbes dans le système veineux hépatique et par la présence des mêmes parasites dans les ulcérations intestinales et les radicules de la veine porte.

Cirrhose alcoolique. — Infection biliaire polybactérienne. — Infection hépato-splénique monobactérienne (bacille encapsulé). — Insuffisance hépatique (Ob. IV. *Thèse doctorat*, E. Dupré, 1891).

Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par les injections hypodermiques de benzoate de mercure, en collaboration avec M. Balzer. — *Médecine moderne*, 1890.

Traitement de la syphilis par les injections mercurielles massives (en collaboration avec M. Balzer, *Revue mens. de Thérap. Méd. moderne*, 24 juillet 1890, p. 17).

Dilatation des bronches. — Endocardite végétante. — Hépatite suppurée à foyers multiples miliaires. — Gros abcès du rein droit. — Mort. — Infection à staphylocoques dorés, d'origine bronchique (*Bull. Soc. anatomique*, mars 1891.)

Examens bactériologiques de bile vésiculaire. *In* thèse Dupré, 1891. p. 209.

L'envahissement des voies biliaires par les espèces bactériennes de l'intestin ne se produit guère que lorsque le foie est gravement atteint.

Influence de la fièvre typhoïde de la mère sur le fœtus. Obs. LXXII de la thèse de doctorat de M. Corbin (Paris 1890).

Dilatation anévrysmatique de la crosse aortique. — Pas de souffle. — Dyspnée continue. — Cornage. — Accès de suffocation. — Crises sudorales limitées à la face, au cou et à la partie supérieure de la poitrine, coïncidant avec une rougeur vive et une élévation de température de ces parties. — Hémoptysie fractionnée de plusieurs jours de durée. — Mort. — Dilatation considérable de toute la partie initiale de l'aorte. — Fistule aortico-trachéale. — Altération du pneumo-gastrique gauche, des grands sympatiques thoraciques. *Bull. Soc. anatomique*. Mars 1891.

Coliques hépatiques répétées. — Ictère chronique. — Angiocholite suppurée. — Fistule biliaire hépato-bronchique. *Bull. Soc. anatomique*. Mai 1891.

Lithiase biliaire. — Obstruction intestinale par un calcul volumineux. *Bull. Soc. anatomique*. Juillet 1891.

Apoplexie pancréatique. *Bull. Soc. anatomique*, octobre 1891.

Endocardite végétante coli-bacillaire consécutive à une infection biliaire de même nature, *in* thèse Aubert, 1891. Thèse Macaigne, 1892, p. 133.

Diabète pancréatique. — Début brusque. — Atrophie du pancréas. *Bull. de la Soc. anatomique*. Novembre 1891.

Lympho-sarcome pigmenté du mésentère, à foyers hémorrhagiques multiples. — Anémie extrême à marche suraiguë. — Cachexie rapide. — Infection streptococcique secondaire au niveau des ganglions altérés. — Mort par septicémie. *Bull. Soc. anatomique*. Mars 1892.

Pancréas kystique (en coll. avec M. du Pasquier). *Bull. Soc. anat.* Avril 1892.

Calculs de la portion prostato-membraneuse de l'urèthre (en coll. avec M. du Pasquier). *Bull. Soc. anat.* Juin 1892.

Aplasie artérielle. — Néphrite interstitielle. — Anévrysmes miliaires des artérioles cérébrales, périphériques et centrales. — Hémorrhagie cérébrale chez une femme de 33 ans (en coll. avec M. du Pasquier). *Bull. Soc. anat.* Octobre 1892.

Artério-sclérose généralisée. — Aortite totale. — Dilatation très prononcée des deux tiers inférieurs de l'aorte thoracique. — Rupture. — Épanchement sanguin dans la plèvre gauche. — Usure de la colonne vertébrale dans le point d'appui de la dilatation. (En coll. avec M. du Pasquier.) *Bull. Soc. anat.*, mars 1892.

Diabète maigre. — Antécédents névropathiques. — Durée quatre ans et demi. — Glycosurie et azoturie énormes. — Diminution passagère de ces déperditions sous l'influence de l'antipyrine à haute dose (22 gr. par jour). — Paraplégie avec steppage. — Cataracte double. — Tuberculose pulmonaire. — Parotidite suppurée à streptocoques. — Absence d'altération pancréatique. — Hypertrophie et vascularisation énormes du foie. Hypertrophie des ganglions semilunaires. (*Bull. Soc. anatomique.* Mars 1892.)

Diabète bulbaire à marche suraiguë (13 mois). — Début foudroyant. — Tuberculose pulmonaire. Pyoémie pneumococcique. — Mort. — Intégrité du pancréas. — Noyau de sclérose siégeant à gauche dans la portion bulbaire du plancher du quatrième ventricule (*Gaz. hebd. de méd. et de chirurgie*, 16 avril 1892).

Tuberculose génitale primitive ascendante (en coll. avec M. Carlier). Deux observations *in Bull. Soc. anat.*, avril 1892. Exposé des titres de M. Carlier, prof. agrégé de la Faculté de Lille.

Procédé d'ablation des capsules surrénales chez le chien. — Ectopie de ces organes. — *Bull. Soc. anatomique*, 18 nov. 1892.

Sclérose latérale amyotrophique. — Lésions disséminées des zones psychomotrices. *Bull. Soc. anat.*, 1892.

Ossification de la dure-mère. — Mort par hémorrhagie cérébrale (en collaboration avec M. du Pasquier). — *Bull. Soc. anatomique*, janvier 1893.

Oblitération du canal thoracique à son origine chez un tuberculeux. — Dilatation énorme de la citerne de Pecquet, des vaisseaux chylifères du mésentère et du jéjuno-iléon. — Rupture d'une des dilatations lymphatiques dans l'intestin. — Diarrhée chyleuse (en collaboration avec M. du Pasquier). — *Bull. Soc. anat.*, janvier 1893.

Rhumatisme articulaire aigu (2ᵉ attaque) endocardite aortique (lésion double). — Pleurésie droite. — Péricardite. — In thèse Saint-Germain, p. 128, 1893.

Anthracose pulmonaire chez un individu employé à la taille des cônes de Charbon pour l'éclairage électrique (en collaboration avec M. G. Bernard). — *Bull. Soc. anatomique*, juin 1893.

Marche et curabilité des paralysies alcooliques (en collaboration avec M. du Pasquier). — *Gaz. hebd. méd. et chirurgic.*, sept. 1893.

Physiologie des capsules surrénales, — *Bull. Soc. anatomique*, février 1894.

Nos expériences ont été divisées en plusieurs séries.

1re Série. — L'ablation d'une seule capsule surrénale chez le chien n'entraîne aucun accident. Il se produit au bout de plusieurs mois une hypertrophie de la capsule laissée en place.

2e Série. — Ablation d'une capsule, broiement de l'autre et abandon dans la plaie de quelques débris glandulaires. Amaigrissement lent et progressif.

3e Série. — Le reliquat d'une parcelle glandulaire même suivie de sections nerveuses multiples péri-glandulaires, empêche toute manifestation morbide. Les lésions nerveuses péri-glandulaires et solaires, même les plus étendues, sont incapables de provoquer les phénomènes qui suivent la suppression totale des capsules surrénales. L'altération lente de la dernière parcelle glandulaire donne lieu à de l'anorexie, des vomissements, de l'amaigrissement, une asthénie progressive. Les capsules surrénales paraissent donc fournir une substance nécessaire au maintien de la marche normale de la nutrition. Leur absence engendre des troubles nutritifs cellulaires (sang, muscle, système nerveux), dont la résultante est la formation de substances toxiques curarisantes (asthénie). La sécrétion interne préviendrait, elle ne détruirait pas.

Ces expériences confirment en tous points celles de Brown-Séquard (1856) et de MM. Abelous et Langlois (*Soc. de Biologie*, 1892).

Épithélioma pavimenteux lobulé à globes épidermiques à point de départ thymique. — Envahissement du péricarde. — Péricardite hémorrhagique (en coll. avec M. Vermorel). — *Bull. Soc. anatomique*, octobre 1894.

Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Presse médicale*, 1896.

Péricardite suraiguë cloisonnée à épanchement séreux et hémorrhagique. Présence du streptocoque dans ce liquide et les différents viscères. — *Soc. anat.*, 1897, p. 12-15.

Pneumonie due au bacille de Friedländer. — Étude bactériologique et anatomo-pathologique. — *Soc. anat.*, 1897, p. 152-155.

Chlorose ménorrhagique. Obs. VII de la thèse de doctorat de M. Gaullieur l'Hardy, p. 79, 1897, Paris.

Myélite aiguë primitive à streptocoques, survenue à l'occasion d'un refroidissement. Paraplégie flasque. Mort par œdème pulmonaire suraigu d'origine centrale (en coll. avec M. Rosenthal). — *Soc. anat.*, avril 1897.

Endocardite végétante streptococcique. — Myélite aiguë en foyer. — Paraplégie. — Mort (en coll. avec M. Rosenthal). — *Soc. anatomique*, avril 1897.

TABLE

36602 — Imprimerie générale Lahure, 9, rue de Fleurus, à Paris.